

8288500

Basic Patent (No,Kind,Date): EP 54168 A1 820623 <No. of Patents: 010>

PATENT FAMILY:

AUSTRIA (AT)

Patent (No,Kind,Date): AT 8384 E 840715

1,1,2-TRIPHENYL-BUT-1-EN-DERIVATE SOWIE VERFAHREN ZU IHRER
HERSTELLUNG

UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL. (German)

Patent Assignee: KLINGE CO CHEM PHARM FAB (DE)

Author (Inventor): SCHICKANEDER HELMUT DR; LOESER ROLAND DR; GRILL
HELMUT DR

Priority (No,Kind,Date): EP 81109254 A 811029; DE 3046719 A
801211

Applic (No,Kind,Date): EP 81109254 A 811029

Addnl Info: 00054168 840711

IPC: * C07C-093/06; A61K-031/135

Language of Document: German

GERMANY, FEDERAL REPUBLIC (DE)

Patent (No,Kind,Date): DE 3046719 A1 821202

1,1,2-TRIPHENYL-BUT-1-EN-DERIVATE SOWIE VERFAHREN ZU IHRER
HERSTELLUNG

UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL (German)

Patent Assignee: KLINGE CO CHEM PHARM FAB (DE)

Author (Inventor): SCHICKANEDER HELMUT DIPL CHEM (DE); LOESER ROLAND
DR (DE); GRILL HELMUT DIPL CHEM DR (DE)

Priority (No,Kind,Date): DE 3046719 A 801211

Applic (No,Kind,Date): DE 3046719 A 801211

IPC: * C07C-093/06; A61K-031/135

Language of Document: German

Patent (No,Kind,Date): DE 3164764 C0 840816

1,1,2-TRIPHENYL-BUT-1-ENE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR
MANUFACTURE

AND THEIR USE AS PHARMACEUTICAL AGENTS (English; French; German)

Patent Assignee: KLINGE CO CHEM PHARM FAB (DE)

Author (Inventor): SCHICKANEDER HELMUT DR; LOSER ROLAND DR; GRILL
HELMUT DR

Priority (No,Kind,Date): DE 3046719 A 801211

Applic (No,Kind,Date): EP 81109254 A 811029

IPC: * C07C-093/06; A61K-031/135

CA Abstract No: * 97(25)215730B

Derwent WPI Acc No: * C 82-52707E

Language of Document: English; French; German

Patent (No,Kind,Date): DE 3046719 C2 830217

8288500

Basic Patent (No,Kind,Date): EP 54168 A1 820623 <No. of Patents: 010>

PATENT FAMILY:

AUSTRIA (AT)

Patent (No,Kind,Date): AT 8384 E 840715

1,1,2-TRIPHENYL-BUT-1-EN-DERIVATE SOWIE VERFAHREN ZU IHRER
HERSTELLUNG

UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL. (German)

Patent Assignee: KLINGE CO CHEM PHARM FAB (DE)

Author (Inventor): SCHICKANEDER HELMUT DR; LOESER ROLAND DR; GRILL
HELMUT DR

Priority (No,Kind,Date): EP 81109254 A 811029; DE 3046719 A
801211

Applic (No,Kind,Date): EP 81109254 A 811029

Addnl Info: 00054168 840711

IPC: * C07C-093/06; A61K-031/135

Language of Document: German

GERMANY, FEDERAL REPUBLIC (DE)

Patent (No,Kind,Date): DE 3046719 A1 821202

1,1,2-TRIPHENYL-BUT-1-EN-DERIVATE SOWIE VERFAHREN ZU IHRER
HERSTELLUNG

UND IHRE VERWENDUNG ALS ARZNEIMITTEL (German)

Patent Assignee: KLINGE CO CHEM PHARM FAB (DE)

Author (Inventor): SCHICKANEDER HELMUT DIPL CHEM (DE); LOESER ROLAND
DR (DE); GRILL HELMUT DIPL CHEM DR (DE)

Priority (No,Kind,Date): DE 3046719 A 801211

Applic (No,Kind,Date): DE 3046719 A 801211

IPC: * C07C-093/06; A61K-031/135

Language of Document: German

Patent (No,Kind,Date): DE 3164764 C0 840816

1,1,2-TRIPHENYL-BUT-1-ENE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR
MANUFACTURE

AND THEIR USE AS PHARMACEUTICAL AGENTS (English; French; German)

Patent Assignee: KLINGE CO CHEM PHARM FAB (DE)

Author (Inventor): SCHICKANEDER HELMUT DR; LOSER ROLAND DR; GRILL
HELMUT DR

Priority (No,Kind,Date): DE 3046719 A 801211

Applic (No,Kind,Date): EP 81109254 A 811029

IPC: * C07C-093/06; A61K-031/135

CA Abstract No: * 97(25)215730B

Derwent WPI Acc No: * C 82-52707E

Language of Document: English; French; German

Patent (No,Kind,Date): DE 3046719 C2 830217

1,1,2-TRIPHENYL-BUT-1-EN-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG
UND

ARZNEIMITTEL (German)

Patent Assignee: KLINGE CO CHEM PHARM FAB (DE)

Author (Inventor): SCHICKANEDER HELMUT DIPL CHEM (DE); LOESER ROLAND DR (DE); GRILL HELMUT DIPL CHEM DR (DE)

Priority (No,Kind,Date): DE 3046719 A 801211

Applic (No,Kind,Date): DE 3046719 A 801211

Filing Details: DE C2 D2 Grant of a patent after examination process

IPC: * C07C-093/06; A61K-031/135

Language of Document: German

EUROPEAN PATENT OFFICE (EP)

Patent (No,Kind,Date): EP 54168 A1 820623

1,1,2-TRIPHENYL-BUT-1-ENE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR
MANUFACTURE

AND THEIR USE AS PHARMACEUTICAL AGENTS (English)

Patent Assignee: KLINGE CO CHEM PHARM FAB (DE)

Author (Inventor): SCHICKANEDER HELMUT DR; LOSER ROLAND DR; GRILL HELMUT DR

Priority (No,Kind,Date): DE 3046719 A 801211

Applic (No,Kind,Date): EP 81109254 A 811029

Designated States: (National) AT; BE; CH; DE; FR; GB; IT; LI; LU; NL;
SE

IPC: * C07C-093/06; A61K-031/135

CA Abstract No: * 97(25)215730B

Derwent WPI Acc No: * C 82-52707E

Language of Document: German

Patent (No,Kind,Date): EP 54168 B1 840711

1,1,2-TRIPHENYL-BUT-1-ENE DERIVATIVES, PROCESS FOR THEIR
MANUFACTURE

AND THEIR USE AS PHARMACEUTICAL AGENTS (English)

Patent Assignee: KLINGE CO CHEM PHARM FAB (DE)

Author (Inventor): SCHICKANEDER HELMUT DR; LOSER ROLAND DR; GRILL HELMUT DR

Priority (No,Kind,Date): DE 3046719 A 801211

Applic (No,Kind,Date): EP 81109254 A 811029

Designated States: (National) AT; BE; CH; DE; FR; GB; IT; LI; LU; NL;
SE

IPC: * C07C-093/06; A61K-031/135

Language of Document: German

IRELAND (IE)

Patent (No,Kind,Date): IE 8751882 B 870415

1,2,2-TRIPHENYL BUT-1-ENE DERIVATIVES AS WELL AS A METHOD FOR

THEIR

PRODUCTION AND THEIR USE AS A PHARMACEUTICAL PREPARATION (English)

Patent Assignee: KLINGE CO CHEM PHARM FAB (DE)

Priority (No,Kind,Date): DE 3046719 A 801211

Applic (No,Kind,Date): IE 812905 A 811210

IPC: * C07C-093/06; A61K-031/135

CA Abstract No: * 97(25)215730B

Derwent WPI Acc No: * C 82-52707E

Language of Document: English

JAPAN (JP)

Patent (No,Kind,Date): JP 57122049 A2 820729

1,1,2-TRIPHENYLBUTENE-1 DERIVATIVE AND THERAPEUTICALLY SOLUBLE SALT,

MANUFACTURE AND MEDICINE (English)

Patent Assignee: KLINGE CO CHEM PHARM FAB

Author (Inventor): HERUMUTSUTO SHIKANEEDERU; RORANDO RESERU; HERUMUTSUTO GURIRU

Priority (No,Kind,Date): DE 3046719 A 801211

Applic (No,Kind,Date): JP 81197807 A 811210

IPC: * C07C-093/06; A61K-031/135

Language of Document: Japanese

Patent (No,Kind,Date): JP 85039347 B4 850905

Priority (No,Kind,Date): DE 3046719 A 801211

Applic (No,Kind,Date): JP 81197807 A 811210

IPC: * C07C-093/06; A61K-031/135

Language of Document: Japanese

UNITED STATES OF AMERICA (US)

Patent (No,Kind,Date): US 5047431 A 910910

1,1,2-TRIPHENYLBUT-1-ENE DERIVATIVES (English)

Patent Assignee: KLINGE CO CHEM PHARM FAB (DE)

Author (Inventor): SCHICKANEDER HELMUT (DE); LOESER ROLAND (DE); GRILL HELMUT (DE)

Priority (No,Kind,Date): US 930015 B1 861105; US 800356 B1 851121;

US 328723 B1 811208; DE 3046719 A 801211

Applic (No,Kind,Date): US 523266 A 900514

National Class: * 514648000; 514874000; 564324000

IPC: * A61K-031/135; C07C-217/20

CA Abstract No: * 97(25)215730B

Derwent WPI Acc No: * C 82-52707E

Language of Document: English



⑪ Veröffentlichungsnummer: 0 054 168
A1

⑫ EUROPAISCHE PATENTANMELDUNG

⑬ Anmeldenummer: 81109254.3
⑭ Anmeldedatum: 28.10.81

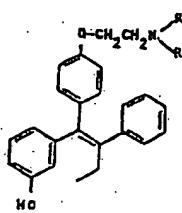
⑬ Int.Cl.: C 07 C 93/06
A 61 K 31/135

⑬ Priorität: 11.12.80 DE 3046718
⑬ Veröffentlichungstag der Anmeldung:
23.08.82 Patentblatt 82/25
⑬ Benannte Vertragsstaaten:
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

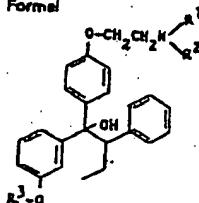
⑬ Anmelder: Klaag Pharma GmbH & Co.
Leopoldstrasse 18
D-8000 München 40 (DE)
⑭ Erfinder: Schlokenbader, Helmut, Dr.
Andlinger Strasse 22
D-8011 Pasing (DE)
⑭ Erfinder: Loeffel, Roland, Dr.
Fichtenviertel 12
D-8133 Feldafing (DE)
⑭ Erfinder: Grill, Helmut, Dr.
Zugsplatzstrasse 148
D-8011 Vaterstetten (DE)
⑭ Vertreter: Wuesthoff, Franz, Dr.-Ing. et al.
Patentanwälte Wuesthoff v. Pachmann-Behrens-Goetz
Schweizerstrasse 2
D-8000 München 90 (DE)

⑬ 1,1,2-Triphenyl-but-1-en-Derivate sowie Verfahren zu ihrer Herstellung und ihrer Verwendung als Arzneimittel.

⑭ (E)-1-[4'-(2-Alkylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-ene der allgemeinen Formel



Sie können hergestellt werden aus Carbinolen der allgemeinen Formel



In der R¹ und R² gleich oder verschieden sein können, wobei im Falle R¹ gleich R² die Substituenten jeweils Methyl- oder Ethylgruppen bedeuten, während im Falle R¹ ungleich R² ein Substituent eine Benzylgruppe darstellt und der andere Substituent eine Methyl- oder Ethylgruppe sein kann und R² Wasserstoff oder eine leicht hydrolysebare Schutzgruppe ist. Indem man durch Einwirken von Mineralsäure unter Abspaltung einer gegebenenfalls vorhandenen Schutzgruppe dehydriert, aus dem entfallenden Isomerenpaar die E-Form durch Krytallisation isoliert und eine eventuell vorhandene Benzylgruppe hydrogenglycidat abspaltet.

EP 0 054 168 A1

in der R¹ und R² gleich oder verschieden sein können, wobei im Falle R¹ gleich R² die Substituenten jeweils Methyl- oder Ethylgruppen bedeuten, während im Falle R¹ ungleich R² ein Substituent Wasserstoff bedeuten und der andere Substituent eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, und deren therapeutisch verträgliche Salze, besitzen eine ausgeprägte antiestrogene Wirkung und sind geeignet zur Behandlung des hormonabhängigen Mammatumors.

0054168

- A. -
Anm.: Klinge....

B e s c h r e i b u n g

Die Erfindung betrifft neue 1,1,2-Triphenyl-but-1-en-Derivate, welche wertvolle therapeutische Eigenschaften besitzen.

Verbindungen mit diesem Grundgerüst und einem Dialkyl-
5 aminoalkoxyrest in Paraposition an einem der Phenyl-
reste am C-Atom 1 der But-1-en-kette, sind bereits in
der Britischen Patentschrift 1,013,907 beschrieben.
Eine davon, das (2)-1-[4'-(2-Dimethylaminoethoxy)-
phenyl]-1,2-diphenyl-but-1-en (Tamoxifen, INN rec.)
10 stellt einen spezifischen Estrogen-Antagonist dar.
Aufgrund seiner ausgeprägten antiestrogenen Aktivität
hat sich dieser Wirkstoff bereits in der Therapie des
hormonabhängigen Mammatumors bewährt.

In der DE-OS 2 807 599 ist festgestellt worden, daß
15 ein Metabolit des Tamoxifens, das (2)-1-[4'-(2-Di-
methylaminoethoxy)phenyl]-1-(4'-hydroxyphenyl)-2-
phenyl-but-1-en ("4-Hydroxy-Tamoxifen") eine dem
Tamoxifen vergleichbare antiestrogene Wirkung besitzt.
Wie aus der Europ. Anmeldung 0 002 097 hervorgeht,
20 trifft dies auch auf eine Reihe von 1-[4'-(2-Alkyl-
aminoalkoxy)phenyl]-1-(4'-hydroxyphenyl)-2-phenyl-
but-1-enen ("4-Hydroxy-Tamoxifen-Derivate") zu.

Überraschenderweise wurde nun festgestellt, daß durch
Verschiebung der Hydroxygruppe von Position 4 nach
Position 3 Verbindungen erhalten werden, deren B-Formen
hinsichtlich Bindungsaaffinität zum Estrogenrezeptor
dem Tamoxifen deutlich überlegen sind. Aufgrund dieser

0054168

-3-

In dieser Beschreibung beziehen sich die Bezeichnungen E- bzw. Z-Form (E = "entgegen", Z = "zusammen") auf die Stellung der 3-Hydroxyphenylgruppe (Priorität 1) am C-Atom 1 zur Stellung der unsubstituierten Phenylgruppe (Priorität 1) am C-Atom 2 der Doppelbindung zueinander (Nomenklaturregel: R. T. Morrison, R. N. Boyd, Lehrbuch der Organischen Chemie, Verlag Chemie, S. 167 (1974)).

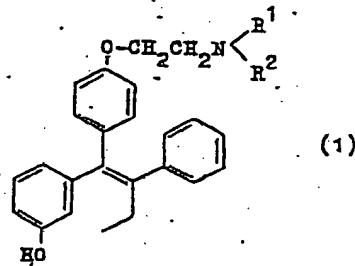
Die E- und Z-Formen unterscheiden sich deutlich in ihren Protonenresonanzsignalen der Alkylaminogruppe und der $-O-CH_2-$ -Gruppe in der $-OCH_2CH_2NR^1R^2$ -Seitenkette. Die Signale der E-Form sind bei den beanspruchten Verbindungen gegenüber der Z-Form hochfeldverschoben [D. J. Collins, J. J. Hobbs und C. W. Emmers, *J. Med. Chem.*, 14, 952 (1971)].

- 2 -

5

hohen spezifischen Affinität zum Estrogenrezeptor zeigten die beanspruchten Verbindungen erwartungsgemäß eine sowohl ausgeprägte antiuterotrope Aktivität als auch mammaturorrhämme Wirkung, die, wie am Beispiel der Verbindung 1 gezeigt wird, über der Aktivität des Tamoxifens lag. Gegenstand der Erfindung sind 1,1,2-Triphenyl-but-1-en-Derivate der allgemeinen Formel (1), deren Konfiguration der E-Form entspricht.

10



Folgende Verbindungen werden beansprucht:

Tabelle 1

Verb. Nr.	R ¹	R ²	Schmp.	Beispiel
1	CH ₃	CH ₃	162 bis 163°C	1 h
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	121°C	2 a
3	CH ₃	H	125 bis 127°C	3
4	C ₂ H ₅	H	174 bis 175°C	4

- 4 -

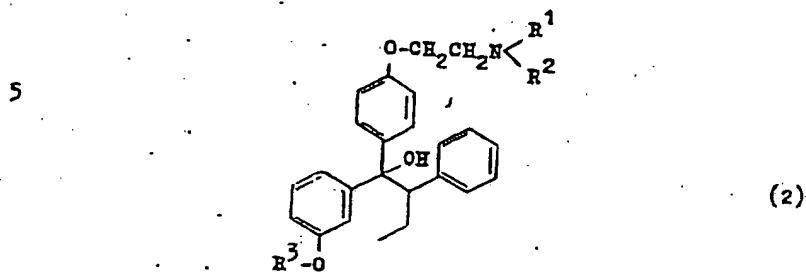
Tabelle 2

Charakteristische Unterscheidungsmerkmale der E- und Z-Formen
 von 1-[4'-(2-Dialkylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxyphenyl)-
 5 2-phenyl-but-1-en-Verbindungen

$R^1 = R^2$	Isomer	Schmp.	$^1\text{H-NMR-Signale}$ (δ , ppm)
<hr/>			
Methyl			
(Beispiel 1 h) E-Form	162 bis 163°C	$N(CH_3)_2$	2.17
		OCH_2	3.88
<hr/>			
Methyl			
(Beispiel 1 i) Z-Form	173°C	$N(CH_3)_2$	2.23
		OCH_2	4.05
<hr/>			
Ethyl			
(Beispiel 2 a) E-Form	121°C	$N(CH_2CH_3)_2$	0.97
		OCH_2	3.90
<hr/>			
Ethyl			
(Beispiel 2 b) Z-Form	156°C	$N(CH_2CH_3)_2$	1.01
		OCH_2	4.03

- 5 -

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zu Herstellung von Verbindungen der allgemeinen Formel (1), das dadurch gekennzeichnet ist, daß man Carbinole der allgemeinen Formel (2)



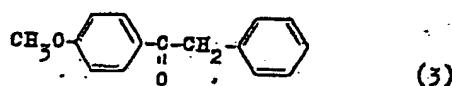
in der R¹ und R² die in Anspruch 2 angegebene Bedeutung besitzen und R³ Wasserstoff oder eine leicht hydrolysierbare Schutzgruppe darstellt, in an sich bekannter Weise durch Einwirken von Mineralsäure, gegebenenfalls unter 10 Abspaltung der Schutzgruppe, dehydratisiert, vom anfallenden Isomerenpaar die E-Form durch Kristallisation isoliert, und eine gegebenenfalls vorhandene Benzylgruppe hydrogenolytisch abspaltet. Als leicht hydrolysierbare Schutzgruppe wird der Tetrahydropyanylrest bevorzugt. Die Abspaltung 15 der Schutzgruppe und die Dehydratisierung gelingt mit Mineralsäure in alkoholischem Milieu, bevorzugt in salzsaurer ethanolischer Lösung. Die Isolierung der E-Form mittels Kristallisation kann sowohl mit den Säure-Additions-Salzen als auch mit den freien Basen durchgeführt werden. Eine 20 eventuelle Entbenzylierung gelingt selektiv hydrogenolytisch bei Raumtemperatur mit Palladium-Kohle.

0054168

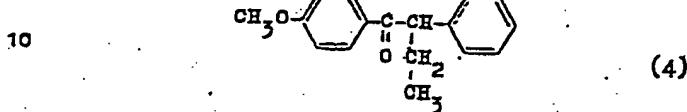
- 6 -

Die erfundungsgemäßen Verbindungen kann man beispielsweise wie folgt herstellen:

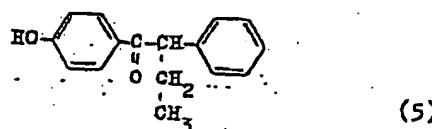
Die Ausgangsverbindung der Formel (3)



5 kann durch Friedel-Crafts-Reaktion von Methoxybenzol mit Phenylessigsäurechlorid erhalten werden. Durch Umsetzung von 1-(4'-Methoxyphenyl)-2-phenyl-ethan-1-on (3) mit Ethylbromid in Dimethylformamid und in Gegenwart von Natriumhydrid entsteht das 1-(4'-Methoxyphenyl)-2-phenyl-n-butan-1-on (4).



Eine Etherspaltung von (4) mit Pyridinhydrochlorid führt zum 1-(4'-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-n-butan-1-on (5)

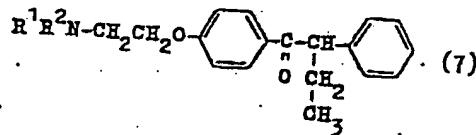


0054168

-7-

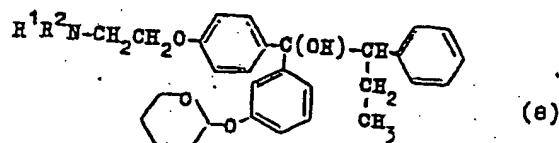
Durch Umsetzung von (5) mit Verbindungen der allgemeinen Formel $R^1 R^2 N-CH_2 CH_2 Cl$ (6) in der R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können, wobei im Falle R^1 gleich R^2 die Substituenten jeweils Methyl- oder Ethylgruppen bedeuten, während im Falle R^1 ungleich R^2 ein Substituent eine Benzylgruppe bedeutet und der andere Substituent eine Methyl- oder Ethylgruppe darstellt, werden Verbindungen der allgemeinen Formel (7) erhalten, wobei R^1 und R^2 die oben genannten Bedeutungen besitzen.

10



Verbindungen der allgemeinen Formel (7) werden mit $3'-(2\text{-Tetrahydropyranloxy})\text{-phenyl-magnesiumbromid}$ zu den diastereomeren Carbinolen der allgemeinen Formel (8) umgesetzt,

15



wobei R^1 und R^2 die in Formel (7) angegebene Bedeutung besitzen. Verbindungen der allgemeinen Formel (8) spalten in Gegenwart von Mineralsäure bereits bei Raumtemperatur den Tetrahydropyranrest ab und dehydratisieren in der

- 8 -

Hitze zu einem Isomerenpaar, aus dem sowohl in seiner Salz- als auch in seiner Basenform das E-Isomere durch Kristallisation isoliert werden kann, das gegebenenfalls bei Anwesenheit einer Benzylgruppe hydrogenolytisch entbenzyliert wird, so daß Verbindungen der allgemeinen Formel (1) nach Anspruch 1 erhalten werden.

In den durchgeföhrten Untersuchungen konnte bei den beanspruchten Verbindungen eine hohe antiestrogene Wirkung festgestellt werden, die therapeutisch nutzbar ist.

- 10 Die Bestimmung der Bindungsaffinität zum Estradiolrezeptor wurde mit dem Kaninchenuterus-Cytosol vorgenommen. Die beanspruchten Verbindungen zeigten gegenüber dem Tamoxifen eine ca. zehnfach höhere Bindungsaffinität.
- 15 Die Messung der antiuterotropen Wirkung erfolgte nicht, wie üblich, nach dreitägiger Wirkstoffbehandlung von präpubertären weiblichen Ratten (Dorfman-Test). Innerhalb dieser kurzen Behandlungszeit ist eine hormonelle Gegenregulation bei präpubertären Tieren nicht zu erwarten, so daß keine eindeutigen Aussagen über die antiestrogenen Eigenschaften der applizierten Wirkstoffe gemacht werden können. Aus diesem Grund wurden geschlechtsreife, weibliche Ratten einer dreiwöchigen Wirkstoffbehandlung unterzogen. In diesem Versuch zeigten die beanspruchten Verbindungen eine ausgeprägte antiuterotrope Wirkung, die zum Teil über der Aktivität des Tamoxifens lag.
- 20 25 Zur Messung der mammaturorhemmenden Wirkung wurde von den beanspruchten Substanzen die Verbindung 1 (= "3-Hydroxy-Tamoxifen") ausgewählt und unter gleichen Testbedingungen mit Tamoxifen verglichen. Wie gezeigt werden konnte, erwies sich

- 9 -

die beanspruchte Verbindung in der tumorhemmenden Aktivität
dem Tamoxifen eindeutig überlegen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen stellen somit eine wert-
volle Bereicherung des Arzneimittelgeschäfts dar und können
5 vor allem beim Menschen zur Behandlung des malignen Mamma-
tumors eingesetzt werden.

Die Erfindung betrifft außerdem Arzneimittel, die eine Ver-
bindung der allgemeinen Formel (1) als Wirkstoff neben den
üblichen pharmazeutischen Träger- und Hilfsstoffen enthalten.

- 10 Die beanspruchten Verbindungen werden bevorzugt oral verab-
reicht. Gewöhnlich beträgt die orale Tagesdosis 0.01 bis 0.2 g,
vorzugsweise 0.02 bis 0.1 g. Trotzdem kann es gegebenenfalls
erforderlich sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und
zwar in Abhängigkeit des individuellen Verhaltens gegenüber
15 dem Medikament bzw. der Art seiner Formulierung und dem Zeit-
punkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt. So
kann es in einigen Fällen ausreichend sein, mit weniger als der
vorgenannten Mindestmenge auszukommen, während in anderen
Fällen die genannte obere Grenze überschritten werden muß.
- 20 Im Falle der Applikation größerer Mengen kann es empfehlens-
wert sein, diese in mehreren Einzelgaben über den Tag zu
verteilen.

Die Wirkstoffe können in üblicher Form zur oralen Verabreichung
konfektioniert werden, z. B. in Kapseln, als Tabletten oder
25 auch Dragees.

- /c -

Durch Vermischen mit festen, pulverförmigen Trägerstoffen, wie Kartoffel- oder Maisstärke, mit Zusätzen wie Natriumcitrat, Calciumcarbonat und Bindemitteln wie Polyvinylpyrrolidon, Gelatine oder Cellulosederivaten, gegebenenfalls unter Zusatz von Gleitmitteln wie Magnesiumstearat, Natriumlaurylsulfat oder Polyethylenglykolen, können sie zu Tabletten oder zu Drageekernen verarbeitet werden. Selbstverständlich können bei den oralen Verabreichungsformen Geschmackskorrigenzien zugesetzt werden.

5

10 Als weitere Verabreichungsformen eignen sich Steckkapseln, z. B. aus Hartgelatine sowie geschlossene Weichgelatinekapseln mit einem Weichmacher z. B. Glycerin. Die Steckkapseln enthalten den Wirkstoff vorzugsweise als Granulat z. B. in Mischung mit Füllstoffen, wie Lactose, Saccharose, Mannit, Stärken

15 wie z. B. Kartoffelstärke oder Amylopectin, Cellulosederivaten oder hochdispersen Kieselsäuren. In Weichgelatinekapseln ist der Wirkstoff vorzugsweise in geeigneten Flüssigkeiten, z. B. in Pflanzenölen oder flüssigen Polyethylenglykolen, gelöst oder suspendiert.

20 Im folgenden wird die Erfindung anhand von Ausführungsbeispielen näher beschrieben.

0054168

- // -

Beispiel 1

1-[4'-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxyphenyl)-
2-phenyl-but-1-en

Herstellung der Vorstufen

5 a) 1-(4-Methoxyphenyl)-2-phenyl-ethan-1-on

10.6 g (0.10 Mol) Methoxybenzol und 13.9 g (0.09 Mol) Phenylässigsäurechlorid in 1.0 l Methylenchlorid werden bei Raumtemperatur unter kräftigem Röhren portionsweise mit 13.3 g (0.10 Mol) Aluminiumchlorid versetzt und noch 2 Stdn. gerührt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit 50 ml Salzsäure versetzt. Nach Abtrennung der organischen Phase wird die wäßrige Lösung zweimal mit je 500 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt, die vereinigten organischen Phasen mit Wasser gewaschen und das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der schmierige Rückstand wird mittels Wasserdampfdestillation von den flüchtigen Anteilen befreit und der verbleibende Feststoff nach Filtration und Waschen mit Wasser aus Ethanol kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 75°C; R_f 0.7 [CHCl₃/CH₃OH (9/1)]; Ausbeute: 18.3 g (90%).

20 C₁₅H₁₄O₂ (226.2)

¹H-NMR-Spektrum¹⁾

(CDCl₃) : 3.77 s (3) OCH₃
4.18 s (2) CH₂
6.87 d (2) Aromaten-H [J=9.0]
7.2 s (5) Aromaten-H
7.97 d (2) Aromaten-H [J=9.0]

1) aufgenommen bei 60 MHz

die chemischen Verschiebungen sind in ppm gegen TMS ($\delta=0.0$) angegeben, die relativen Intensitäten sind in Klammern beifügt.

s= Singulett; d= Dublett; t= Triplet; m= Multiplett.
J= Kopplungskonstante in Hz.

-12-

b) 1-(4'-Methoxyphenyl)-2-phenyl-n-butan-1-on

2.4 g (0.10 Mol) Natriumhydrid werden in 300 ml stickstoffgesättigtem, wasserfreiem Dimethylformamid suspendiert und nach langsamem Zugabe von 22.6 g (0.10 Mol) 5 1-(4'-Methoxyphenyl)-2-phenyl-ethan-1-on in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid noch 1 Std. bei 40°C gerührt. Anschließend werden 13.1 g (0.12 Mol) Ethylbromid in 50 ml wasserfreiem Dimethylformamid bei 30°C zugetropft und noch 2 Std. gerührt. Das Reaktionsgemisch wird mit 100 ml Wasser zersetzt, dann zweimal mit je 250 ml Ether ausgeschüttelt und die gesammelten Etherphasen sorgfältig mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat 10 wird der Ether i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Ethanol kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 44°C; R_f 0.55 (CH_2Cl_2); Ausbeute: 24.7 g (97%).

15

$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{O}_2$ (254.3)

¹H-NMR-Spektrum

(CDCl_3) : 0.87 t (3) CH_3 [$J=7.0$]

20

1.50 bis 2.53 m (2) CH_2

3.70 s (3) OCH_3

4.38 t (1) CH [$J=7.2$]

6.80 d (2) Aromaten-H [$J=9.0$]

7.23 s (5) Aromaten-H

7.96 d (2) Aromaten-H [$J=9.0$]

0054168

- 13 -

c) 1-(4'-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-n-butan-1-on

5 25.4 g (0.10 Mol) 1-(4'-Methoxyphenyl)-2-phenyl-n-butan-1-on und 34.5 g (0.30 Mol) Pyridinhydrochlorid werden geschmolzen und unter Röhren bei 220°C 1 Std. unter Rückfluß erhitzt. Die noch flüssige Schmelze wird in Eiswasser gegossen und der Niederschlag mit 500 ml Ether aufgenommen. Die etherische Lösung wird nach dem Waschen mit Wasser, mit 1 N Natronlauge ausgeschüttelt. Die wäßrig-alkalische Lösung wird mit 5 N Salzsäure angesäuert und mit 500 ml Ether extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Lösungsmittel wird i. Vak. entfernt und das Rohprodukt aus verdünntem Ethanol kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 131°C; R_f 0.45 [Toluol/Ethylacetat (9/1)]; Ausbeute: 16.3 g (68%).

C₁₆H₁₆O₂ (240.3)

¹H-NMR-Spektrum

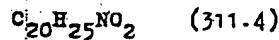
20	(d ₆ -Aceton):	0.85	t	(3) CH ₃	[J=7.0]
		1.37 bis 2.50	m	(2) CH ₂	
		2.73 bis 3.47	breit	(1) OH [austauschbar mit D ₂ O]	
25		4.60	t	(1) CH	[J=7.6]
		6.87	d	(2) Aromaten-H	[J=9.0]
		7.33	s	(5) Aromaten-H	
		8.00	d	(2) Aromaten-H	[J=9.0]

- 14 -

a) 1-[4'-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-2-phenyl-n-butan-1-on

2.76 g (0.12 Mol) Natrium werden in 100 ml wasserfreiem Ethanol gelöst und 24 g (0.10 Mol) 1-(4'-Hydroxyphenyl)-2-phenyl-n-butan-1-on hinzugefügt. Die Lösung wird bei Rückflußtemperatur langsam mit 21.4 g (0.20 Mol) Dimethylaminomethylchlorid in 150 ml Toluol versetzt und das Reaktionsgemisch noch weitere 8 Std. unter Rückfluß erhitzt. Nach Abkühlung und Abtrennen der unlöslichen Anteile wird das Filtrat i. Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in 500 ml Ether aufgenommen. Die etherische Lösung wird mehrmals mit 2 N Natronlauge ausgeschüttelt und anschließend mit Wasser gewaschen. Nach dem Trocknen über Natriumsulfat wird der Ether i. Vak. entfernt.

Farbloses Öl; R_f 0.25 [$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (9/1)]; Ausbeute 19.3 g (62%).

¹H-NMR-Spektrum

(CDCl_3) : 0.88 t (3) CH_3 [J=7.0]

1.53 bis 2.83 m (2) CH_2

2.28 s (6) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$

2.67 t (2) NCH_2 [J=6.0]

4.03 t (2) OCH_2 [J=6.0]

4.40 t (1) CH [J=7.6]

6.87 d (2) Aromaten-H [J=8.4]

7.23 s (5) Aromaten-H

7.97 d (2) Aromaten-H [J=8.4]

- 15 -

a) 1-[4'-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-2-phenyl-
 1-[3'-(2-tetrahydropyranloxy)phenyl]-n-butan-1-ol
[Diastereomere]

42.2 g (0.15 Mol) 3'-(2-Tetrahydropyranloxy)phenyl-
 5 magnesiumbromid in 200 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran
 werden vorsichtig mit 31.1 g (0.10 Mol) 1-[4'-(2-Dimethyl-
 aminoethoxy)phenyl]-2-phenyl-n-butan-1-on in 100 ml wasser-
 freiem Tetrahydrofuran versetzt und anschließend 2 Stdn.
 unter Rückfluß erhitzt. Die abgekühlte Reaktionslösung
 10 wird mit 150 ml gesättigter, wässriger Ammoniumchlorid-
 lösung zersetzt und mit 100 ml Ether ausgeschüttelt. Die
 organische Phase wird mit Wasser gewaschen und nach dem
 Trocknen über Natriumsulfat das Lösungsmittel i. Vak entfernt.
 Der ölige Rückstand wird an Kieselgel mit Chloro-
 15 form/Methanol (9/1) säulenchromatographisch von Verun-
 reinigungen befreit und die reine Diastereomeren-Faktion
 aus Petrolether kristallisiert. Farblose Kristalle vom
 Schmp. 56°C; R_f 0.50 [CHCl₃/CH₃OH (9/1)]; Ausbeute 29.9 g
 (61%)

20 C₃₁H₃₉NO₄ (489.7) Ber. C 76.04 H 8.03 N 2.86
 Gef. C 76.28 H 7.92 N 2.79

Mol.-Gew. 489 (massenspektrometrisch bestimmt)

IR-Spektrum (KBr): ν (O-H) 3600 bis 3100 cm⁻¹

¹H-NMR-Spektrum

25 (d₆-DMSO) : 0.6 breit t (3) CH₃
 1.25 bis 1.97m (8) CH₂
 2.20 s (6) N(CH₃)₂
 2.57 bis 2.77t (2) NCH₂
 3.27 bis 4.03m (6) CH, 2xOCH₂, OH
 5.45 breit s (1) OCH
 6.40 bis 7.43m (13) Aromaten-H

- 16 -

r) 1-[4'-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-n-butan-1-ol [Diastereomere]

49.0 g (0.1 Mol) der reinen Diastereomeren-Fraktion von 1-[4'-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-2-phenyl-1-[3'-(2-tetrahydropyranloxy)phenyl]-n-butan-1-ol in 500 ml Ethylacetat werden bei Raumtemperatur mit 200 ml 1-proz. wässriger Salzsäure versetzt und kräftig geschüttelt. Die Emulsion wird mit 5-proz. wässriger Ammoniaklösung neutralisiert und nach dem Absetzen, die wässrige Phase abgetrennt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird aus Ether/Petrolether (1/1) kristallisiert. Farblose Kristalle des Diastereomeren-Gemisches vom Schmp. 59 bis 60°C; R_f 0.35 [$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (7/3)]; Ausbeute 36.5 g (90%).

$\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{NO}_3$ (405.5) Ber.C. 77.01 H 7.70 N 3.45
Gef.C. 76.81 H 7.86 N 3.38

Mol.-Gew. 405 (massenspektrometrisch bestimmt)

IR-Spektrum (KBr) : ν (O-H) 3600 bis 2400 cm^{-1}

20 $^1\text{H-NMR-Spektrum}$

(d_6 -Aceton) : 0.7 t CH_3 [J=7.6]
0.87 t CH_3 [J=7.6]
1.43 m CH_2
2.23 s $\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2.30 s $\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2.37 bis 2.87 m NCH_2 ,
3.47 bis 4.40 m OCH_2 , OH
6.20 bis 7.73 m Aromaten-H

- 17 -

g) Erfindungsgemäße Herstellung von:

(E)-1-[4'-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-en-hydrochloride.

5 40.5 g (0.1 Mol) des Diastereomeren-Gemisches von
 1-[4'-(2-Dimethylaminosthoxy)phenyl]-1-(5'-hydroxy-
 phenyl)-2-phenyl-n-butan-1-ol in 500 ml. Ethanol werden
 mit 25 ml konz. Salzsäure versetzt und 2 Stdn. unter
 Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das Lösungsmittel
 10 i. Vak. entfernt und der Rückstand aus Methanol/Ether
 (1/1) kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp.
 221°C (Zers.); R_f 0.25 [$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (7/3)]; Ausbeute:
 20.3 g (48%).

$$\text{C}_{26}\text{H}_{30}\text{ClNO}_2 \quad (423.9)$$

IR-Spektrum (KBr) : $\nu(\text{O-H}, \text{NH})$ 3650 bis 2600 cm^{-1}

15	¹ H-NMR-Spektrum	
	(d ₄ -Methanol)	
	0.9	t (3) CH ₃ [J=6.0]
	2.5	q (2) CH ₂ [J=6.0]
	2.97	s (6) N(OH) ₂
20	3.5	t (2) NCH ₂ [J=5.0]
	4.27	t (2) OCH ₂ [J=5.0]
	6.53 bis 7.30	m (13) Aromaten-H

- 14 -

h) Erfindungsgemäße Herstellung von

(E)-1-[4'-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en

5 42.4 g (0.1 Mol) (E)-1-[4'-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en-hydrochlorid werden in 200 ml verdünnter Ammoniaklösung suspendiert und zweimal mit je 250 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser neutral gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird aus Ether kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 162 bis 163°C; R_f 0.40 [$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (7/3)]; Ausbeute: 37.2 g (96%).

$C_{26}^{12}H_{29}NO_2$ (387.5) Ber. C 80.59 H 7.54 N 3.61
Gef. C 80.50 H 7.60 N 3.55

Mol.-Gew. 387 (massenspektrometrisch bestimmt)

IR-Spektrum (KBr) : ν (O-H) 3650 bis 3100 cm^{-1}

H-NMR-Spektren

(d ₆ -DMSO)	0.83	t (3)	CH ₃	[J=6.0]
	2.17	s (6)	N(CH ₃) ₂	
	2.27 bis 2.73	m (4)	CH ₂ N, CH ₂ CH ₃	
	3.88	t (2)	OCH ₂	[J=5.8]
	6.40 bis 7.37	m (13)	Aromaten-H	
	9.37	s (1)	OH [austausch] bar mit D ₂ O]	

- 19 -

1) (Z)-1-[4'-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxy-phenyl)-2-phenyl-but-1-en

Der Rückstand der Mutterlauge des Kristallisates aus Beispiel 1 g wird in 200 ml verdünnter Ammoniaklösung suspendiert und zweimal mit je 250 ml Ethylacetat ausgeschüttelt. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen und nach dem Trocknen über Natriumsulfat das Lösungsmittel i. Vak. entfernt. Der Rückstand wird aus Methanol/Wasser (1/1) mehrmals kristallisiert. Farblose Kristalle vom Schmp. 173°C; R_f 0.40 [$\text{CHCl}_3/\text{CH}_3\text{OH}$ (7/3)]; Ausbeute: 7.7 g (20%).

$\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{NO}_2$ (387.5) Ber. C 80.59 H 7.54 N 3.61
Gef. C 80.41 H 7.53 N 3.56

Mol.-Gew. 387 (massenspektrometrisch bestimmt)

IR-Spektrum (KBr) : ν (O-H) 3650 bis 3100 cm^{-1}

15 $^1\text{H-NMR}$ -Spektrum
(d_6 -DMSO) : 0.85 t (3) CH_3 [J=6.4]
2.23 s (6) $\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2.30 bis 2.80 m (4) CH_2N , CH_2CH_3
4.05 t (2) OCH_2 [J=5.8]
6.10 bis 7.33 m (13) Aromaten-H
9.03 s (1) OH [tauschaubar
mit D_2O]

- 20 -

Beispiel 2 a

Erfindungsgemäße Herstellung von
(E)-1-[4'-(2-Diethylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en

5 51.8 g (0.1 Mol) der analog Beispiel 1 e hergestellten reinen Diastereomeren-Fraktion von 1-[4'-(2-Diethylaminoethoxy)phenyl]-2-phenyl-1-[3'-(2-tetrahydropyranloxy)phenyl]-n-butan-1-ol [hellgelbes Öl; R_f 0.65 CHCl₃/CH₃OH (9/1)] in 500 ml Ethanol werden mit 25 ml konz. Salzsäure versetzt, dann 2 Std. unter

10 Rückflus erhitzt und wie in den Beispielen 1 g bis 1 h beschrieben, aufgearbeitet. Farblose Kristalle vom Schmp. 121°C [CH₃OH/H₂O (1/1)]; R_f 0.30 [CHCl₃/CH₃OH (7/3)]; Ausbeute 10.4 g (25%).

C₂₈H₃₃N₂O₂ (415.6) Ber. C 80.91 H 8.00 N 3.37
 Gef. C 81.06 H 8.07 N 3.28

15 Mol.-Gew. 415 (massenspektrometrisch bestimmt)

IR-Spektrum (KBr) : ν (O-H) 3600 bis 3100 cm⁻¹

¹H-NMR-Spektrum(d₆-DMSO)

20

: 0.87 breit t (3) CH₃
 0.97 t (6) N(CH₂CH₃)₂ [J=7.0]
 2.20 bis 2.87 m (8) CH₂N(CH₂)₂CH₃
 3.90 t (2) OCH₂ [J=7.0]
 6.27 bis 7.37 m (13) Aromaten-H
 9.20 breit s (1) OH [austausch-
 bar mit
 D₂O]

25

0054168

- 11 -

Beispiel 2 b

Z-1-[4'-(2-Diethylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en

5 Farblose Kristalle vom Schmp. 156°C [Methanol/Wasser (1/1)];
R_f 0.30 [CHCl₃/CH₃OH (7/3)]

C₂₈H₃₃NO₂ (415.6) Ber.: C 80.91 H 8.00 N 3.37
Gef.: C 80.78 H 8.00 N 3.26

Mol.-Gew. 415 (massenspektrometrisch bestimmt)

IR-Spektrum (KBr) : ν -OH 3600 bis 3100 cm⁻¹

10 ¹H-NMR-Spektrum
(d₆-DMSO) : 0.90 breit t (3) CH₃
1.01 t (6) N(CH₂CH₃)₂ [J=7.0]
2.17 bis 3.00 m (8) CH₂N(CH₂)CH₂CH₃
4.03 t (2) OCH₂ [J=7.0]
6.17 bis 7.33 (13) Aromaten-H
8.87 breit s (1) OH [austauschbar
mit D₂O]

0054168

- 31 -

Beispiel 3

(E)-1-(3'-Hydroxyphenyl)-1-[4'-(2-methylaminoethoxy)phenyl]-2-phenyl-but-1-en

Farblose Kristalle vom Schmp. 125 bis 127°C (Ethanol);
5 R_f 0.15 [CHCl₃,CH₃OH (7/3)].

C₂₅H₂₇NO₂ (373.5) Ber. C 80.40 H 7.29 N 3.45
Gef. C 80.55 H 7.32 N 3.61

Mol.-Gew. 373 (massenspektrometrisch bestimmt)

IR-Spektrum (KBr) : ν (O-H; N-H) 3600 bis 2300 cm⁻¹;

10 ¹H-NMR-Spektrum
(δ ₆-DMSO)
15 : 0.83 t (3) CH_3 [J=7.0]
2.13 bis 2.70 m (2) CH_2
2.30 s (3) NCH_3
2.73 t (2) NCH_2 [J=5.6]
3.83 t (2) OCH_2 [J=5.6]
6.40 bis 7.43 m (13) Aromaten-H

0054168

- 23 -

Beispiel 4

(E)-1-[4'-(2-Ethylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en

5. Farblose Kristalle vom Schmp. 174 bis 175°C (Aceton);
 R_f 0.15 [CHCl₃/CH₃OH (7/3)]

C₂₆H₂₉NO₂ (387.5) Ber.: C 80.59 H 7.54 N 3.61
Gef.: C 80.55 H 7.58 N 3.67

Mol.-Gew. 387 (massenspektrometrisch bestimmt)

10 IR-Spektrum (KBr) : ν (O-H) 3600 bis 3100 m⁻¹;
 ν (N-H) 3300 cm⁻¹;

15 ¹H-NMR-Spektrum (d₆DMSO) : 0.85 t (3) CH₃ [J=7.0]
0.98 t (3) CH₃ [J=7.2]
2.13 bis 2.73 m (4) NCH₂CH₃, CH₂CH₃
2.80 t (2) NCH₂ [J=5.6]
3.90 t (2) OCH₂ [J=5.6]
6.43 bis 7.43 m (13) Aromaten-H

0054168

- 94 -

Beispiel 5

(E)-1-[4'-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en-hydrochlorid enthaltendes Arzneimittel

21.88 g pulverisiertes (E)-1-[4'-(2-Dimethylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en-hydrochlorid werden mit 40 g Lactose und 140 g Stärke vermischt, anschließend mit 33 g Talcum und 13 g Calciumstearat versetzt und nach sorgfältiger Durchmischung in zweitausend Hartgelatinekapseln gesigneter Größe abgefüllt, so daß jede Kapsel 10 mg Wirkstoff (berechnet als freie Base) enthält.

Beispiel 6

(E)-1-[4'-(2-Ethylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en enthaltendes Arzneimittel

20.0 g feinpulverisiertes (E)-1-[4'-(2-Ethylaminoethoxy)phenyl]-1-(3'-hydroxyphenyl)-2-phenyl-but-1-en werden nach dem Vermischen mit 111 g Mannit, 15 g Maisstärke und 6 g Alginäure granuliert und das getrocknete Granulat nach sorgfältigem Vermischen mit 0.75 g Methylcellulose und 1.5 g Magnesiumstearat zu eintausend Tabletten verpreßt, so daß jede Tablette 20 mg Wirkstoff enthält.

- 95 -

Pharmakologische Untersuchungen

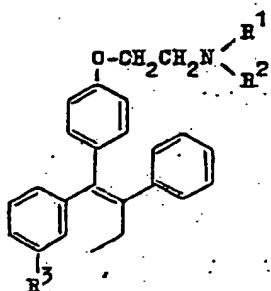
a) Bindungsaffinität zum Estradiolrezeptor

Die Messung der Bindungsaffinität zum Estradiolrezeptor erfolgte nach der Methode von N. Devleeschouwer, G. Leclercq, A. Dauguy und J. C. Heuson [Europ. J. Cancer, 14, 721 - 723 (1978)]. Das Uteruscytosol von weiblichen, präpubertären, weißen, 2 kg schweren Kaninchen (Neuseeland) wurde 18 Std. bei 4°C mit 2.5×10^{-9} M [3 H]-Estradiol sowie jeweils unter Zusatz von unmarkiertem Estradiol (Kontrolle) bzw. Testsubstanz verschiedener Konzentration inkubiert. Die Bindungsaffinität zum Estradiolrezeptor wird ausgedrückt durch die, dem Uteruscytosol zugesetzte, Konzentration an unmarkiertem Estradiol (Kontrolle) bzw. Testsubstanz, welche eine 50proc. Verdrängung des am Estradiolrezeptor gebundenen [3 H]-Estradiol bewirkt.

-16-

Tabelle 3

Bindungssaffinität der Testsubstanzen



Verbindung Nr.	R ¹	R ²	R ³	ED ₅₀ % x [M]
Estradiol (Kontrolle)	-	-	-	1.3 x 10 ⁻⁹
Tamoxifen	CH ₃	CH ₃	H	3.8 x 10 ⁻⁷
1	CH ₃	CH ₃	OH	2.4 x 10 ⁻⁸
2	C ₂ H ₅	C ₂ H ₅	OH	6.5 x 10 ⁻⁸
3	CH ₃	H	OH	3.7 x 10 ⁻⁸

x)
5 Konzentration der Substanz, die 50% [³H]-Estradiol vom Estradiol-Rezeptor verdrängt.

0054168

- 27 -

b) Antiuterotrope Wirkung

Die antiuterotrope Wirkung wurde nach einem modifizierten "Dorfman Test" [R. I. Dorfman, Methods in Hormone Research II, S. 707, Academic Press, New York - London, 1962] an geschlechtsreifen, weiblichen Sprague-Dawley-Ratten bestimmt.

Die Testverbindungen wurden in 0.25proz. wässriger Agarsuspension aufgenommen und per Schlundsonde über einen Zeitraum von 21 Tagen sechsmal wöchentlich verabreicht. Am Versuchsende wurde das Uterusgewicht der mit Wirkstoff behandelten Tiere in Beziehung gesetzt zum Uterusgewicht von Kontrolltieren, die nur eine leere Agarsuspension erhielten.

Tabelle 4

Antiuterotrope Aktivität der Testsubstanzen

Verbindung Nr.	Zahl der Versuchstiere	Dosis mg/kg/Tag	Uterusgewicht gegen- über Kontrolltieren
Tamoxifen	10	3	- 40%
1	10	3	- 42%
2	10	3	- 39%
3	10	3	- 53%

- 91 -

c) Mammatumorhemmende Wirkung

Die tumorhemmende Wirkung wurde am Modell des mit 7,12-Dimethylbenz[a]anthracen induzierten Mammatumors der weiblichen Sprague-Dawley-Ratte (Stamm Hannover) nach der Methode von M. J. Golder [Europ. J. Cancer 11, 571 (1975)] und D. P. Griswold et al [Cancer Research 26, 2169 (1966)] bestimmt.

Die Testverbindungen wurden in 0.25proz. Agarsuspension aufgenommen und per Schlundsonde über einen Zeitraum von 28 Tagen sechsmal wöchentlich verabreicht. Zweimal wöchentlich und am 28. Versuchstag wurde die Zahl der Tiere festgestellt und die Tumorfäche (mm^2/Tier) der Therapie- und Kontrolltiere gemessen. Bestimmt wurde am Versuchsende die prozentuale Zunahme der durchschnittlichen Tumorfäche der behandelten Tiere im Vergleich zu den Kontrolltieren, die als 100% angenommen wurde.

Tabelle 5

Tumorhemmende Aktivität der Testsubstanzen

Verbindung Nr.	Zahl der Versuchstiere	Dosis mg/kg/Tag	Relative Zunahme der durchschnittlichen Tumorfäche
Leerkontrolle	10	-	100%
Tamoxifen	12	3	35%
	12	3	23%

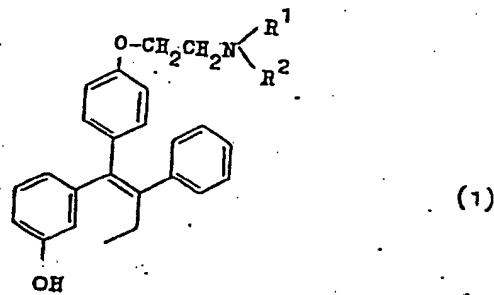
0054168

- 1 -

Anmelder: Klinge Pharma

P a t e n t a n s p r u c h e

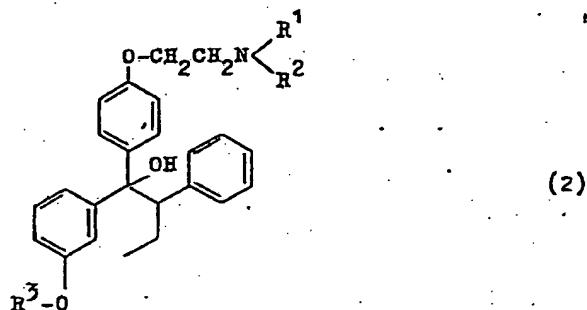
1. 1,1,2-Triphenyl-but-1-en-Derivate der allgemeinen
Formel (1)



5 in der R¹ und R² gleich oder verschieden sein können,
wobei im Falle R¹ gleich R² die Substituenten jeweils
Methyl- oder Ethylgruppen bedeuten, während im Falle
R¹ ungleich R², ein Substituent Wasserstoff bedeutet
und der andere Substituent eine Methyl- oder Ethyl-
10 Gruppe darstellt und deren therapeutisch verträgliche
Salze.

- 2 -

2. Verfahren zur Herstellung von 1,1,2-Triphenyl-but-1-en-Derivaten nach Anspruch 1 dadurch gekennzeichnet, daß man Carbinole der allgemeinen Formel (2).



5 in der R^1 und R^2 gleich oder verschieden sein können, wobei im Falle R^1 gleich R^2 die Substituenten jeweils Methyl- oder Ethylgruppen bedeuten, während im Falle R^1 ungleich R^2 ein Substituent eine Benzylgruppe darstellt und der andere Substituent eine Methyl oder Ethylgruppe sein kann und R^3 Wasserstoff oder eine leicht hydrolysierbare Schutzgruppe ist, in an sich bekannter Weise durch Einwirken von Mineralsäure, gegebenenfalls unter Abspaltung der Schutzgruppe dehydratisiert, aus dem anfallenden Isomerenpaar die E-Form durch Kristallisation isoliert und eine gegebenenfalls vorhandene Benzylgruppe hydrogenolytisch abspaltet.

10

15

3. Arzneimittel enthaltend eine Verbindung gemäß Anspruch 1 als Wirkstoff, sowie übliche Träger- und Hilfsstoffe.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

0054168

Nummer der Anmeldung

EP 81109254.3

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE

Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe sowohl erforderlich, der maßgeblichen Tede	Bereits angefordert	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Art. C 1)
			C 07 C 93/06 A 61 K 31/135
	<p><u>DE - A - 1 493 282 (THE UPJOHN COMPANY)</u></p> <p>• Patentansprüche 1,13; Seite 5, Zeilen 3-14 •</p> <p>-----</p>	1-3	
<p>RECHERCHIERTE SACHGEBiete (Art. C 4)</p>			
			C 07 C 93/00
<p>KATEGORIE DER GEKÄMPNTE DOKUMENTE</p>			
	X: von besonderer Bedeutung A: technologischer Hintergrund C: nichttechnologische Offenbarung P: Zusicherung T: der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E: vorliegende Anmeldung D: in der Anmeldung angeführtes Dokument L: aus einem Gründen angeführtes Dokument B: Mitglied der gleichen Paten- tamilie, übereinstimmendes Dokument		
<input checked="" type="checkbox"/>	Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt		
Recherchesort	WIEN	Abschlußdatum der Recherche	Prüfer
		23-02-1982	HEIN

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.